

| | |
|---------|--|
| 氏 名 | 馬 俊 |
| 授与した学位 | 博士 |
| 専攻分野の名称 | 薬学 |
| 学位記授与番号 | 甲第 4330 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 23 年 3 月 25 日 |
| 学位授与の要件 | 博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 1 項該当) |
| 学位論文の題目 | 抗腫瘍活性志向の 7-アザプテリジンヌクレオシドと類縁化合物類の 合成及びそれらの 6-アザプリン類への環変換反応 |
| 論文審査委員 | 准教授 永松 朝文 教授 佐々木 健二 准教授 伊東 秀之 |

学位論文内容の要旨

既存の 7-アザプテリジン及びアザプリン系抗生物質には種々の生物活性が見出されている。著者は 7-アザプテリジン骨格を有する toxoflavin 類をアルカリ中で加水分解を行い、ベンジル酸転位反応により、これまで数例しか報告されておらず、6-アザプリン類を合成することに成功した。新規に合成した 6-アザプリン類の構造決定を行い、ベンジル酸転位の反応メカニズムについて考察した。合成した 6-アザプリン類に更なる加水分解を行い、1,2,4-トリアジン骨格を持つ化合物まで分解されることを確証した。同様な方法を応用し、7-アザプテリジン骨格を有する reumycin 類からその 6-アザプリン類の合成も行った。

また、reumycin 類の位置選択的グリコシル化反応により 7-アザプテリジンヌクレオシド類を合成することで新たに有効な生物活性が見出されることを期待し、本研究に着手した。以前、当研究室では reumycin 類の位置選択的アルキル化反応により 1-アルキルトキソフラビンや 8-アルキルフェルベヌリン類を合成する方法を報告した。著者は reumycin 類の位置選択的グリコシル化反応により、fervenulin ヌクレオシド類と toxoflavin ヌクレオシド類を合成した。Reumycin 誘導体に 1,2,3,5-テトラ-O-アセチル-β-D-リボフラノースをアルカリ存在下 DMF 溶媒中で反応させると fervenulin ヌクレオシド類を選択的に得た。更に、reumycin 類をアセトニトリル溶媒中 BSTFA と反応してシリルエーテル化し、ついで、1,4-ジオキサン溶媒中 SnCl₄ の存在下で 1,2,3,5-テトラ-O-アセチル-β-D-リボフラノースと反応すると、toxoflavin ヌクレオシド類を高選択性で得ることができた。合成した toxoflavin ヌクレオシド類をアルカリ処理することにより、糖部位の脱保護を行い、保護基が外れたと同時にベンジル酸転位反応を伴った 6-アザプリンヌクレオシド類を得ることができた。

更に、2-フェニル-7-アザプテリジン類縁化合物の合成も行った。最近、当研究室では 5-デアザフラビン誘導体の 2-フェニル誘導体の中にプロテインキナーゼ C (PKC) を選択的に阻害し、ヒト扁平上皮癌やヒト乳癌などの癌細胞に対して有効な増殖阻害作用を有する化合物を見出した。著者は同様な抗癌作用を期待し、7-アザプテリジン類縁化合物の 2-フェニル誘導体を合成した。6-置換-2-フェニルウラシル類に酢酸中で亜硝酸ナトリウムを加え、ニトロソ化的閉環し、目的とする 7-フェニル-7-デオキソトキソフラビン-4-オキシド類は得られた。合成した 7-フェニル-7-デオキソトキソフラビン-4-オキシド類を DMF 中加熱処理することにより、7-フェニル-7-デオキソリユーマイシン類も得られた。

合成した 7-アザプテリジン及び 6-アザプリン関連化合物の細胞増殖抑制作用を検討したところ、活性を示す化合物がいくつか見つかった。特に toxoflavin ヌクレオシド類の中で 3 位がフェニル基の誘導体は CCRF-HSB-2 細胞に対し、対照薬 AraC の約 8 倍の活性、KB 細胞に対して AraC の約 2 倍の活性を示し、今後注目に値すると考える。

論文審査結果の要旨

当研究室では、これ迄に 7-アザプテリジン骨格を有する天然の抗生物質として、トキソフラビン、フェルベヌリン及びリューマシン類の合成法を開発し、各種誘導体を合成した。これらの誘導体の中に抗腫瘍活性や抗菌作用等を見出している。馬君は博士後期課程の研究に於いて、新たに合成した各種トキソフラビン誘導体にアルカリによる加水分解反応を行い、ベンジル酸転位反応を伴った 6-アザプリン誘導体の合成に成功した。更に、この 6-アザプリン誘導体の加水分解を試み、1,2,4-トリアジン—5,6-ジオン誘導体まで分解されることを証明した。同様に、トキソフラビンの 1-デメチル体であるリューマイシン類やトキソフラビンの 7 位にフェニル基を導入した 7-デオキソトキソフラビン類縁体の合成も試み、これらのアルカリ加水分解による 6-アザプリン類縁体の合成にも成功している。次に、馬君はトキソフラビン類の 1 位への糖鎖形成反応を試み、リューマイシン類への位置選択的グリコシル化の方法を見出した。即ち、通常のグリコシル化ではトキソフラビンの 8 位に糖鎖形成が生じたフェルベヌリンヌクレオシド類が高選択的に合成できた。一方、トキソフラビン類のイミド基をシリル化保護してグリコシル化を試みると、トキソフラビンヌクレオシド類を高選択的に合成することに成功した。これらのヌクレオシド類もアルカリ加水分解により、これ迄未だ報告例のない 6-アザプリンヌクレオシド類が得られることも見出した。得られた化合物の構造は元素分析値、IR、NMR 及び UV スペクトルより決定されており、実験結果の記述、図表も正確で、実験方法並びに実験結果はすべて信頼性があると審査委員会は認める。本研究で得られた化合物類には、多くの化合物にヒト由来の癌細胞抑制効果が見出されており、将来新規抗腫瘍化合物の開発研究に期待が持てる結果であると審査委員会は判断する。馬君は、本研究に於いて上述の多くの新しい研究成果を挙げており、学位審査委員会は本研究が博士論文の学位に値すると判断する。